

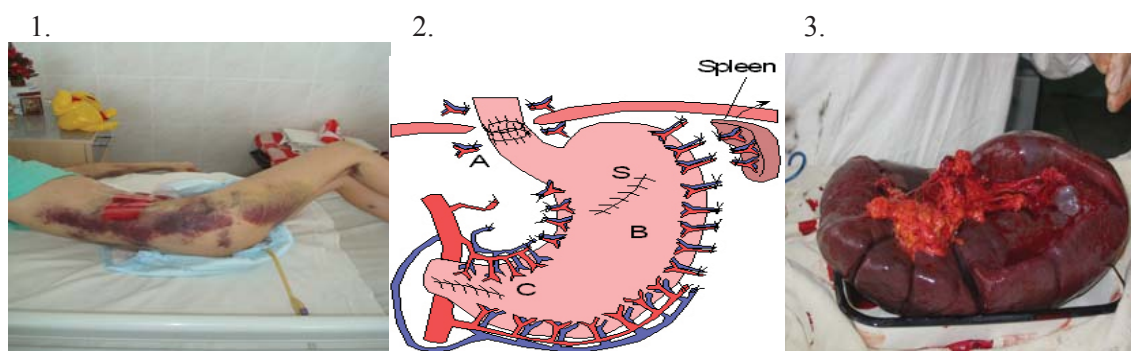
REPERE HISTOPATOLOGICE ÎN DECIZIA TERAPEUTICĂ A HIPERSPLENISMULUI PORTAL CIROGEN

Vladimir Cazacov

Prognosticul și managementul bolilor cronice ale ficatului depind în mare măsură de gradul și progresia fibrozei hepatice [4, 9, 11]. Evoluția clinică a pacienților cu ciroză este adesea complicată de un număr de modificări importante, care sunt independente de etiologia bolii hepatice subiacente [1, 2, 8, 10, 12]. Acestea includ hipertensiunea portală și consecințele sale, printre care splenomegalia și hipersplenismul portal sunt prezente în 80-90% din cazuri. Hipersplenismul portal grav ridică o serie de probleme practice, deoarece adesea se traduce prin devieri funcționale polisistemice, tulburări de circulație hepatice, sindrom anemic, leucopenie și trombocitopenie marcată care influențează prognosticul bolii [3, 4, 5, 6, 7, 13, 14, 15]. Luând în considerare cele expuse, analiza modului în care parametrii histologici influențează diferențierea atitudinii terapeutice este imperioasă.

Scopul studiului. Ne-am propus să studiem modificările clinico-imuno-histopatologice la pacienții cu hipersplenism portal, înainte și după intervenție chirurgicală.

Material și metode. Am studiat buletinul histopatologic, completat cu cel imunohistochimic, al biopsatelor hepatice și splenice, provenite de la 94 de pacienți operați în perioada 2000–2009, în Clinica nr. 1 Chirurgie. S-a practicat devascularizarea azigo-portală HASSAB-KALIBA, splenectomia și omentopexia (imagine 1, 2, 3).



La cazurile analizate s-au urmărit: stabilirea diagnosticului histopatologic, cuantificarea leziunilor necroinflamatorii și gradarea severității lor (indicele de activitate hepatică), aprecierea stadiului de extensie a fibrozei și implicațiilor prognostice.

Rezultate. Leziunea caracteristică nodulului cirogen, a fost identificată în toate cazurile, având dimensiuni variabile, de la hepatocite dispuse sub forma de grupuri mici sechestrate în spațiul limitrof vaselor sanguine, până la noduli de dimensiuni mari, care ocupă întregul câmp microscopic. La majoritatea cazurilor am observat că predomină hepatocite balonizate, rotunde, care maschează spațiile sinusoidale și prezintă citoplasma cu granule fine acidofile (figurile 1A, 1B)

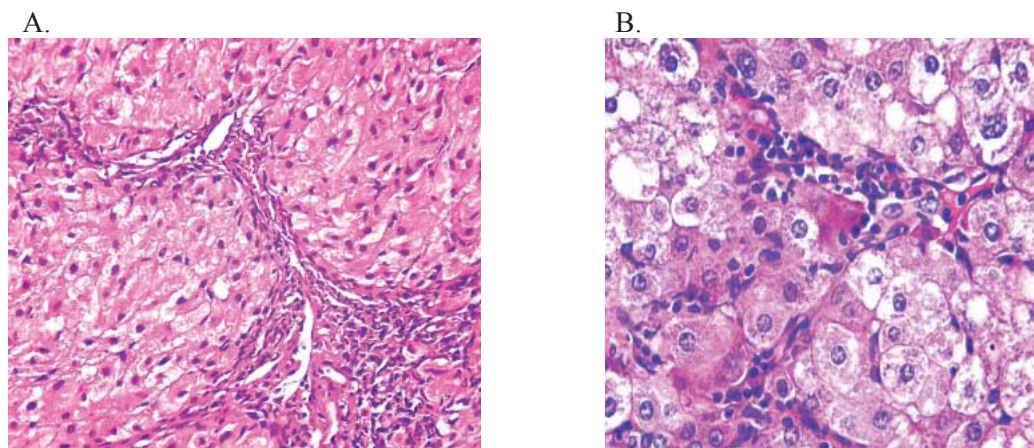


Figura 1A, 1B.

Fibroza și infiltratul inflamator predominant limfocitar au fost cantitativ și ca densitate variabile de la un caz la altul. Odată cu creșterea scorului HAI, se remarcă acumularea de limfocite dispuse în bandă, mai ales la periferia nodulilor cirogeni (figura 2C), la care se acosiază trabecule foarte fine de collagen care se dispun prin hepatocitele de neoformație (figura 2D).

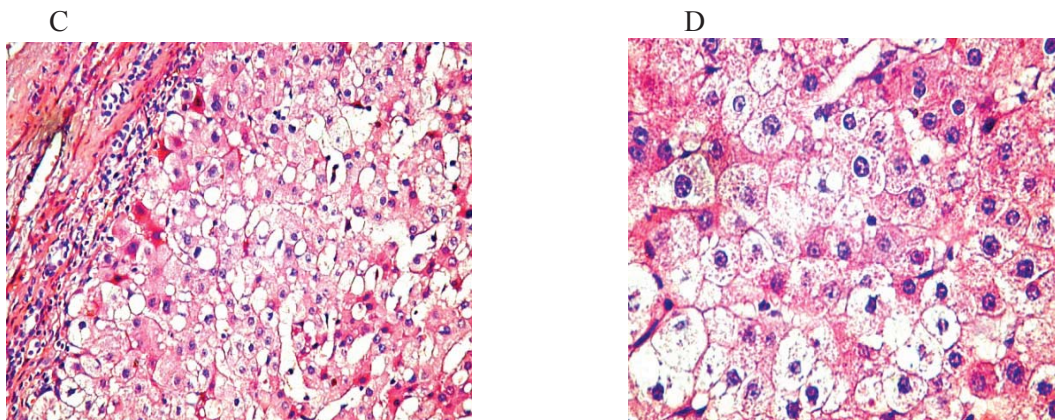


Figura 2C, 2D

- La 28 de cazuri am atestat CH incompletă care au încadrat expansiunea fibrozei din spațiile porte cu punți de fibroză porto-portale și porto-centrale delimitate de noduli ;

- În alte 56 de cazuri – CH completă– noduli de regenerare cu fibroză în jur și activitate necroinflamatorie intensă.

Studiul a demonstrat că severitatea hepatitei periportale și infiltratul plasmocitar sunt mult mai frecvente la pacienții la care predomină componenta autoimună, în timp ce agregatele limfoide portale, steatoza și injuria ductelor biliare sunt întâlnite mai des la pacienții cu injurie virală mai pronunțată (figura 3).

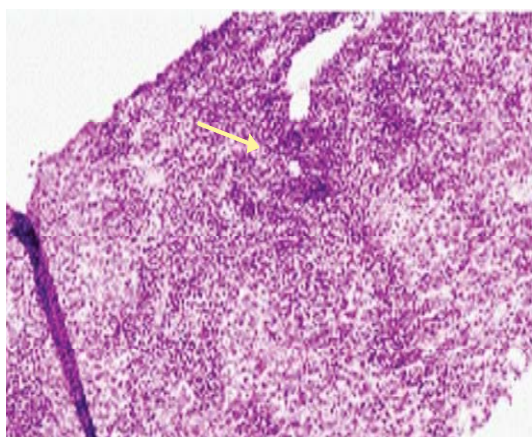
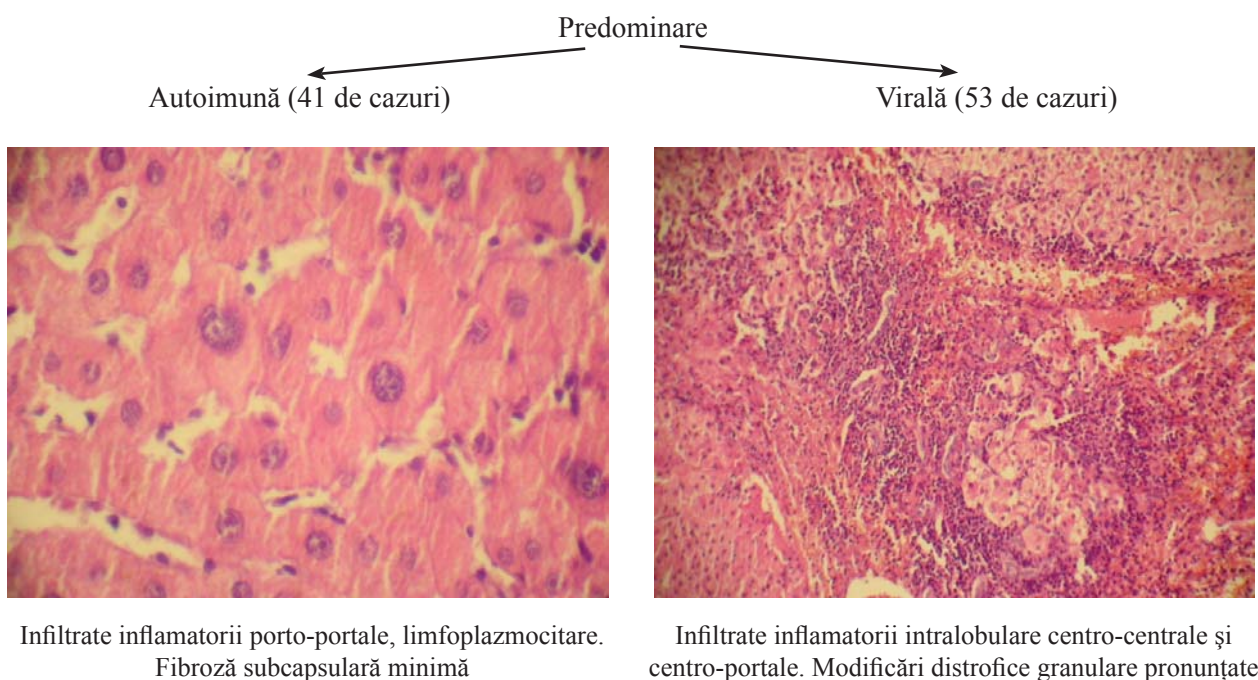


Figura 3. Infiltrație limfoplasmocitară, necroze porto - portale și portocentrale (hematoxylină / eosină, 100).

Patogeneza autoimună a HP a fost susținută de valori crescute ale complexelor imune circulante prezente în 74,9% din cazuri ($298 \pm 17,7$); nivel seric scăzut al IgA; mărirea indicelui imunomodulator; creștere semnificativă a IgG, corelată cu activitatea necro-inflamatorie hepatică înaltă. Sindromul overlap sau sindromul de interferență, definit prin prezența simultană a autoanticorpilor și markerilor de infecție virală B sau C și caracterizat printr-un tablou clinic și biochimic mixt, un repertoriu serologic combinat, cu trăsături histologice comune Hepatitei Autoimune prezente simultan sau succesiv la același pacient.

Diferențierea acestor două tipuri de boală este esențială pentru instituirea unui tratament adecvat pre- și postoperator. Experiența acumulată în clinică demonstrează că, indiferent de formele pe care le iau aceste sindroame în cazurile când postoperator constatăm o creștere inexplicabilă a titrului aminotransferazelor sau apariția unor manifestări sistemice sau serologice de tip autoimun, decizia terapeutică este relativ simplă: tratament imunosupresor cu prednisolon, doze mari, individualizate de la caz la caz.



Examenul imunohistochimic a inclus anticorpi: anti-vimentină, actină de tip mușchi neted, CD34, Ki67. Evaluarea expresiei CD34 a indicat pozitivarea celulelor endoteliale în strat continuu. În anumite arii am găsit strat discontinuu de celule endoteliale CD34 pozitive, aspect ce susține circulația deschisă; nu am observat diferențe semnificative între expresia imunohistochimică a CD34 la pacienții cu și fără ciroză hepatică. Expresia Ki 67 în celulele endoteliale din vasele sanguine ale splinei a fost diferită la pacienții cu hepatită cronică față de cei cu ciroză hepatică. Prin comparație, în cazul pacienților cu ciroză hepatică, am observat că numeroase vase de la nivelul pulpei roșii au prezentat celule endoteliale Ki 67 pozitive (figura 4).

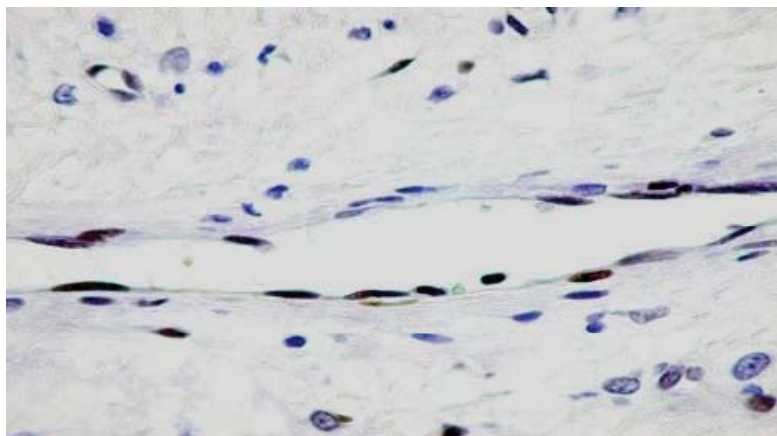


Figura 4. Celule endoteliale Ki 67 pozitive în vasele pulpei roșii la pacienții cu ciroză hepatică, ob.X10

Reacția pozitivă pentru Ki67 în celulele endoteliale susține proliferarea acestora la pacienții cu ciroză hepatică. Această observație poate avea legătură cu remodelarea vasculară din timpul creșterii în volum a splinei ce se întâlnește la pacienții cu ciroză hepatică. Imunohistochimia pentru VEGF a evidențiat diferențe de expresie între cele două tipuri de leziuni studiate. În hepatitele cronice am observat o expresie slabă până la moderată pentru VEGF, cu distribuție omogenă a reacției pozitive în întregul parenchim hepatic. Un aspect particular a fost găsit în hepatocitele dispuse în imediata vecinătate a infiltratului inflamator. În aceste zone, câteva celule au fost intens colorate pentru VEGF cu pattern granular citoplasmatic. Am observat că expresia VEGF s-a corelat cu expresia VEGFR2, fără diferențe semnificative între hepatitele cronice și ciroze.

Ficatul cirotic prezintă aspecte particulare ale expresiei VEGF. Intensitatea reacției crește cu creșterea valorilor HAI. Toate hepatocitele din structurile nodulare exprimă VEGF, dar cu model heterogen al distribuției și intensității reacției pozitive. Cea mai puternică expresie s-a observat la periferia nodulilor hepatici. În interiorul nodulilor reacția pentru VEGF a fost de intensitate moderată și a avut o distribuție omogenă (figura 5, X400).

Astfel, studiul nostru susține efectele angiogenice ale VEGF în leziunile hepatice datorită corelației existente între expresia puternică a VEGF și microdensitatea vasculară crescută pentru F VIII în ciroză.

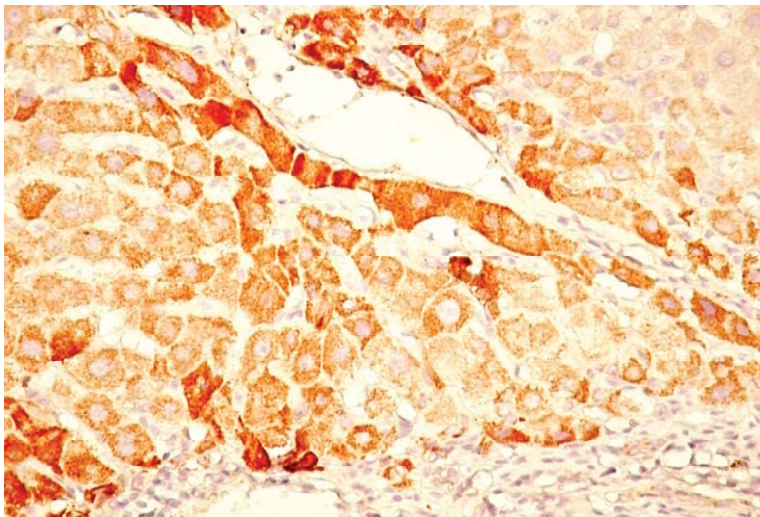


Figura 5. Supraexpresia VEGF în hepatocitele din vecinătatea venulei terminale hepatice

Studii recente sugerează că splenectomia, realizând extirparea unui important sector mezenchimal activat, inhibă procesele autoimune. Studiul nostru a demonstrat că expresia repercusiunilor imuno-hematologice a fost variabilă și postoperator a corelat cu tipul de răspuns histologic: *ameliorarea statutului clinico-funcțional și suprimarea simptomelor induse de splenomegalie/hipersplenism a fost precedată de micșorarea indexului activității histologice (Knodell) de la 13 la 9, atestat în 22 de cazuri din totalul celor 31 examinate la distanță*. Nu s-a observat o relație semnificativă cu parametri biochimici, constatând totuși o tendință spre normalizare a celulelor T și a indicelui imunoregulator, o ameliorare susținută a γ -globulinelor, micșorarea CIC și concentrației IgG serice, în mare parte a IgG, și mai puțin a IgG M,A. Răspunsul clinic postterapeutic s-a manifestat prin menținerea stării de compensare a bolii hepatice și amendarea simptomelor/semnelor de HTP și HP, ameliorarea trombocitopeniei înregistrată în 86% din cazuri a survenit imediat după operație, prezența trombocitozei funcționale postsplenectomie atestându-se în 14 cazuri.

Concluzii:

● Aspectele histopatologice hepato-splenice identificate în studiul prezentat servesc drept criterii pentru monitorizarea corectă a evoluției bolii, apreciază prognosticul și orientează terapia corectă postoperatorie în beneficiul pacientului.

● Splenectomia asociată cu devascularizare azygo-portală și omentopexii are efect pozitiv clinic, imunobiologic și morfologic la pacienții cu hipersplenism sever secundar cirozei hepatice.

Referințe bibliografice

1. Bozomitu L., Moraru E., Stana B., Disfuncția endotelială. Sursa modificărilor aptogenetice și a progresiei clinice în hipertensiunea portală, Revista Română de pediatrie. –Vol.LVI, nr.2, an 2007. p.119-123.
2. Bușoi Gr. Hepatofibroza latentă, o entitate clinică care își cere dreptul la existență. Revista Medicală Română, 2008, Vol. LV, Nr.3, pag. 161-163.
3. Desmet et al. – Classification of chronic hepatitis diagnosis, grading and staging, Hepatology, 1994; 19:1513.
4. Popa M., Vasilescu C. Splenectomia minimal invazivă la pacientul cirotic. Chirurgia 2010, 105(1): 15-20.
5. Poynard et al. Methodological aspects for the interpretation of liver fibrosis non-invasive biomarkers. Gastroenterol. Clin. Biol., 2008, 32: p. 8-21.
6. Shaheen A.A., Wan A.F., Myers R.P. FibroTest and FibroScan For the prediction of hepatitis C - Related Fibrosis: A systematic review of diagnostic test accuracy. Am J Gastroenterol., 2007, 102: p. 2589-2600.
7. Siu Anca. Fibroza perisinusoidală în hepatita virală C. Evaluare cantitativă prin microscopie și morfometrie. Târgu Mureș, 2008.
8. Woodward J., Neuberger J. Autoimmune overlap syndromes, Hepatology, 2001, 33(4): p.994-1003.
9. Hotineanu V., Cazacov V., Rusu S. Aspecte histopatologice și imunoserologice în hipersplenismul portal cirogen, Constanța 2009.
10. Zhang Y., Li Z.F., Sun X.L., et al. Splenic macrophage phagocytosis and hypersplenism in cirrhotic portal hypertensive patients. Chin J Gen Surg (Chin), 2005, 20: p.115-116.
11. Богомолов П.О., Буевров А.О., Кузьмина О.С., Трофимова М.Н. Стратегии лечения цирроза печени. К Л И Н И Ц И С Т, № 4, 2006, с.68-73.
12. Бурневич Э.З., Арион Е.А. Вариантные формы аутоиммунных заболеваний печени. Фарматека, 2009, с.28-33.
13. Непомнящих Г. И ., Айдагулова С. В., Непомнящих Д. Л . Морфогенез хронического гепатита С и цирроза печени инфекционно- вирусного генеза. Бюллетень СО РАМН, 2008, N 6 (134), С. 66-75.

14. Сторожаков Г.И., Ивкова А.Н. Патогенетические аспекты фиброгенеза при хронических заболеваниях печени. *Contents, N.2, 2009.*

15. Черненко Н.В. Морфофункциональная характеристика печени после экспериментальной спленэктомии / Н.В.Черненко // Мат. научно-практ. конф. студ. и молодых ученых ИвГМА «Неделя Науки – 2006», Иваново, 2006, с.86-88.

Rezumat

Lucrarea se bazează pe analiza buletinului histopatologic al biopsiilor hepatosplenice prelevate de la 94 de pacienți cirotici operați pentru hipersplenism portal sever. Rezultatele tratamentului chirurgical confirmă că studiul efectuat influențează în bine diferențierea atitudinii terapeutice adresată acestei entități patologice.

Summary

The study is based on reviews of histopathologic form of hepatosplenic biopsy taken from 14 cirrhotic patients operated with severe portal hypersplenism. The results of the surgical treatment confirm that performed study has a good influence on differentiation of therapeutic attitude addressed to this pathologic entity.

EXPLORAREA RADIOIMAGISTICĂ ÎN SPLENOPATIA PORTAL HIPERTENSIVĂ CIROGENĂ

Cazacov Vladimir, dr., conf. univ.

Afecțiunile hepatice cronice sunt o problemă de sănătate publică prin prevalența crescută, proporția complicațiilor evolutive pe care le determină, scăderea calității vieții pacienților și reducerea speranței de viață a acestora [1, 3, 4, 19, 21]. Ciroza hepatică reprezintă stadiul final evolutiv al oricărei afecțiuni hepatice [9, 19]. Istoria sa naturală se caracterizează printr-o fază asimptomatică denumită „ciroză hepatică compensată”, urmată de o fază rapid progresivă, în care se dezvoltă complicații datorate hipertensiunii portale și/sau disfuncției hepatocitului, fază denumită ciroză hepatică decompensată [2, 6, 7, 10, 18, 23]. Cele mai comune semne și simptome clinice ale cirozei includ 3 aspecte: disfuncția hepetică, hipertensiunea portală și hipersplenismul, iar cauzele majore în apariția decesului la persoanele cu ciroză sunt reprezentate de insuficiența hepatică și hemoragia digestivă [6, 7, 19]. Cercetările clinice [3, 5, 8, 9, 11, 13, 14, 15, 17, 20, 22] demonstrează că investigarea pacientului cu suferință hepatică, aflat în perioada preoperatorie, are obiective variabile: estimarea leziunilor patologice hepatosplenice și caracterizarea modificărilor circulației portohepatice; determinarea sediului barajului portal și stadializarea HTP; diagnosticarea și monitorizarea complicațiilor evolutive; selecția pacientului cu indicație chirurgicală, aprecierea volumului intervenției chirurgicale și ghidarea tratamentului.

Un rol crucial în atingerea obiectivelor enumerate îl prezintă aprecierea gradului modificărilor morfopatologice și hemodinamicii portohepatice și splenice, cuantificate prin examenul imagistic complex [12, 14, 15, 16, 19]. Se utilizează o gamă largă de metode imagistice (endoscopia digestivă, ecografia și scintigrafia hepatosplenică, CT), metode care pot aduce elemente diagnostice și prognostice importante pentru optimizarea diagnosticului și terapiei [1, 3, 4, 9, 11, 18]. Nu există însă un consens asupra metodei imagistice optime. Utilitatea lor în algoritmul diagnostic ține cont atât de acuratețea fiecărei metode, cât și de costul explorării, de contraindicațiile acestora și disponibilitatea echipamentelor. Lucrarea de față își propune să evidențieze aportul metodelor radioimagistice în diagnosticul splenopatiei portal hipertensive cirogene urmărind corelarea rezultatelor obținute.

Material și metode. Lotul studiat cuprinde un număr de 176 de pacienți care au fost diagnosticați cu ciroză hepatică și hipersplenism portal, internați și operați în Clinica 2 Chirurgie a USMF „Nicolae Testemițanu”, într-o perioadă de 7 ani (2003-2010), la care examenul radioimagistic a adus un aport diagnostic și terapeutic considerabil. Diagnosticul a fost confirmat printr-o combinație de investigații clinice, biochimice, chirurgicale și patologice. Protocolul de examinare imagistică a cuprins endoscopia digestivă, în scopul determinării varicelor esofagiene cât și gradul lor, o examinare ecoDoppler a axului vascular portal, cu utilizarea analizei dopplerofluxometrice, examen scintigrafic hepatosplenic și, după caz, CT în regim angiografic, cu evidențierea modificărilor circulației portohepatice și lienale. Examinările au fost efectuate cu același aparat, în aceleași condiții standard de setare a aparatului și de același examinator. Pentru exemplificare s-au folosit imagini selecționate din arhiva ecografică și CT. Funcția hepatocitelor a fost apreciată după criteriile scorului Child-Pugh modificat: Child-Pugh A/B/C = 27/124/25. Severitatea leziunilor necrotico-inflamatorii și a fibrozei hepatice a fost cuantificată prin utilizarea scorului Knodell-Desmet. Ulterior, am corelat datele clinice și biologice cu rezultatul examenelor imagistice efectuate cu multă acuratețe. Toți pacienții au fost supuși